

Доклинические исследования эффективности рекомбинантной кандидатной вакцины против COVID-19 на основе структурно модифицированного вируса растений

Научный руководитель – Карпова Ольга Вячеславовна

Коваленко А.О.¹, Рябчевская Е.М.², Евтушенко Е.А.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: angelina-kovalenko94@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: angelina-kovalenko94@mail.ru*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: angelina-kovalenko94@mail.ru*

Текущая пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), подчеркнула важность создания вакцины, эффективной против различных штаммов SARS-CoV-2, в том числе и новых, возникающих в результате мутаций, а также против других SARS-подобных коронавирусов. В данном исследовании была разработана кандидатная вакцина на основе трех рекомбинантных белков, включающих эпитопы основного антигена коронавирусов - S-белка, и структурно модифицированных (сферических) частиц вируса табачной мозаики (СЧ ВТМ), формирующихся при термической перестройке ВТМ, в качестве адъюванта. Были исследованы иммуногенность и протективная эффективность *in vitro* полученной кандидатной вакцины.

В качестве антигенных детерминант рекомбинантных белков были выбраны последовательности рецептор-связывающего домена (RBD), входящего в состав S1-субъединицы S-белка, и высококонсервативных (среди различных SARS-подобных коронавирусов) антигенных участков S2-субъединицы. Были получены генетические конструкции трех рекомбинантных белков (Co1, CoF и PE) для их экспрессии в клетках *E. coli*. Антигенные свойства белков Co1, CoF и PE были подтверждены методом иммуноблота, с использованием коммерческих поликлональных антител к полноразмерному S-белку коронавирусов SARS-CoV-2 и SARS-CoV. Показано, что антитела к полноразмерному S-белку SARS-CoV узнают полиэпитопный антиген PE, содержащий высококонсервативные фрагменты S2-субъединицы S-белка, и не связываются с антигенами Co1 и CoF. Антитела к полноразмерному S-белку SARS-CoV-2 узнают антигены, содержащие RBD домен (Co1 и CoF), и не связываются с PE антигеном. Все три рекомбинантных белка были использованы для получения кандидатной вакцины, представляющей собой композиции антигенов с СЧ ВТМ. С помощью метода иммунофлуоресцентной микроскопии было установлено, что полученные композиции узнаются коммерчески доступными антителами к полноразмерному S-белку коронавирусов SARS-CoV-2 и SARS-CoV. Был проведен анализ иммуногенности композиций при введении их мышам. Показано, что СЧ усиливают иммунный ответ на антигены PE и CoF, а титр суммарных IgG к обоим белкам до 16 раз выше, чем к адъюванту. Также была оценена протективная эффективность сывороток крови сирийских хомяков, иммунизированных кандидатной вакциной, с применением живого вируса SARS-CoV-2 *in vitro*. Было показано, что образцы сыворотки иммунизированных хомяков проявляют нейтрализующую активность со значениями NT₅₀ от 17,82 до 86,92.

Способность полученных композиций взаимодействовать с поликлональными антителами к полноразмерному S-белку коронавирусов SARS-CoV-2 и SARS-CoV, а также их способность индуцировать нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 свидетельствуют о том, что разработанная кандидатная вакцина является перспективной для дальнейших доклинических исследований.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-04-60006.